

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

REC'D 06 AUG 1999

PCT/JP99/04028

09/27/99 09/27/99 09/27/99

日本特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

4

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application:

1998年10月14日

出願番号
Application Number:

平成10年特許願第291971号

出願人
Applicant(s):

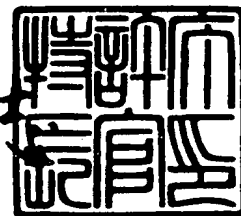
帝人株式会社

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1999年 6月17日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

伴佐山建志



出証番号 出証特平11-3039803

【書類名】 特許願

【整理番号】 P31833

【提出日】 平成10年10月14日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 9/70
A61L 15/00

【発明の名称】 医療用粘着剤およびそれからなる貼付製剤

【請求項の数】 5

【発明者】

【住所又は居所】 山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式会社 岩国研
究センター内

【氏名】 北蘭 英一

【発明者】

【住所又は居所】 山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式会社 岩国研
究センター内

【氏名】 三好 孝則

【発明者】

【住所又は居所】 山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式会社 岩国研
究センター内

【氏名】 峯松 宏昌

【発明者】

【住所又は居所】 山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式会社 岩国研
究センター内

【氏名】 川口 武行

【特許出願人】

【識別番号】 000003001

【氏名又は名称】 帝人株式会社

【代表者】 安居 祥策

【代理人】

【識別番号】 100077263

【弁理士】

【氏名又は名称】 前田 純博

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010250

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9701951

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 医療用粘着剤およびそれからなる貼付製剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 アクリル系粘着剤50～90重量%、液体成分2.5～50重量%、及び脂肪酸金属塩0.1～3重量%からなる粘着剤。

【請求項2】 該液体成分が、脂肪酸、脂肪酸エステル、及び多価アルコールからなる請求項1記載の粘着剤。

【請求項3】 該脂肪酸金属塩が、脂肪鎖の炭素数が8～18であり、かつ1～3価の金属イオンからなる請求項1記載の粘着剤。

【請求項4】 請求項1記載の粘着剤と支持体とからなる貼付剤。

【請求項5】 請求項4記載の貼付剤にさらに薬理活性物質を添加した貼付製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、皮膚に直接接触する医療用粘着剤に関する。さらに、支持体を組み合わせた貼付剤、あるいは該貼付剤にさらに薬理活性物質を配合した貼付製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

近年、薬物を皮膚を通して生体内に投与するためのテープ製剤の開発が盛んに行われている。テープ製剤には、ゴム系、シリコン系、アクリル系、酢酸ビニル系、ビニルエーテル系といった粘着剤が使用されている。これらの中でも、皮膚刺激とコスト面よりアクリル系粘着剤が好んで用いられる。上記テープ製剤のような経皮吸収製剤は、薬物の皮膚移行性を高めるために皮膚面に確実に貼付する必要があるが、逆に接着力が強すぎると剥離時に角質層の剥離が生じたりするなど皮膚刺激の原因となる。そのためアクリル系粘着製剤の開発においては、皮膚接着時にソフト感を与えたり、また薬物の経皮吸収性を高めるために粘着剤中に多量の液体成分を含有させる方法がある。例えば、ソルビタンエステル、脂肪酸

エステル類、及び多価アルコール等には吸収促進効果があるため、アクリル系粘着剤にソルビタンエステルを含有した貼付剤などが開示されている(特開平1-233212号公報、特開平1-233213号公報、特開平2-196714号公報、特開平2-233617号公報)。しかし、その結果粘着剤の凝集力が低下し皮膚に糊残りが生じたりまた液体成分の染み出しなどが起こる問題がある。

【0003】

アクリル系粘着剤の凝集力改善の手段としてこれまで様々な検討がなされてきた。その一つの手段が、紫外線照射、電子線照射、及び放射線照射等の物理的手法であるが、紫外線照射などは薬物の分解などを引き起こすため医療用粘着剤にとっては好ましくない。

【0004】

別の手段として化学的手法があり、その方法として、金属アルコラート、金属キレート化合物、イソシアネート化合物等を使用して、ポリマー中のカルボキシル基と架橋反応させる技術が特開平3-220120号公報に開示されている。その他、金属塩、有機過酸化物、ポリウレタン化合物、多官能性化合物等も使用できる。しかしながら、金属アルコラート、金属キレート化合物、イソシアネート化合物、ポリウレタン化合物、多官能性化合物等は、官能基をもつ薬物などと共に用いると、相互作用を起こし薬物の経皮吸収性を低下させるだけでなく、粘着剤の凝集力向上効果も認められなくなるという問題がある。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本発明者らは、薬物の経皮吸収性を低下させることなくアクリル系粘着剤の凝集力を高めるために鋭意検討した結果、脂肪酸金属塩が薬物の経皮吸収性に関係なく、アクリル系粘着剤の凝集力を高めることを見出し本発明に到達した。

本発明の目的は、薬物の経皮吸収性を低下させることなく、凝集力の高い医療用粘着剤及びこれを用いた貼付製剤を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】

すなわち本発明は、アクリル系粘着剤50～90重量%、液体成分2.5～50重量%

、及び脂肪酸金属塩0.1~3重量%からなる粘着剤である。

【0007】

【発明の実施の形態】

本発明に使用されるアクリル系粘着剤としては、(メタ)アクリル酸、メタクリル酸、メタクリル酸メチル、(メタ)アクリル酸アルキルエステル、メタクリル酸アルキルエステル、及びその他の共重合可能な単量体の単独重合体または共重合体を用いられる。このような共重合可能な単量体としては、ビニルアルコール、2-ヒドロキシ(メタ)アクリレート、ヒドロキシプロピル(メタ)アクリレートのような水酸基含有単量体；(メタ)アクリル酸、イタコン酸、クロトン酸、マレイン酸、無水マレイン酸、フマル酸のようなカルボキシル基含有単量体；スチレンスルホン酸、アリルスルホン酸、スルホプロピルアクリレート、(メタ)アクリロイルオキシナフタテンスルホン酸、(メタ)アクリルアミドメチルプロパンスルホン酸、アクリロイルオキシベンゼンスルホン酸のようなスルホキシル基含有単量体；ジメチルアミノエチルアクリレート、ビニルピロリドンのようなアミノ基含有単量体；(メタ)アクリル酸ヒドロキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸ヒドロキシプロピルエステルのようなヒドロキシル基含有単量体；(メタ)アクリルアミド、ジメチル(メタ)アクリルアミド、N-ブチル(メタ)アクリルアミド、テトラメチルブチル(メタ)アクリルアミド、N-メチロール(メタ)アクリルアミド、エトキシメチル(メタ)アクリルアミドのようなアミド基含有アクリル系単量体；(メタ)アクリル酸アミノエチルエステル、(メタ)アクリル酸ジメチルアミノエチルエステル、(メタ)アクリル酸ジエチルアミノエチルエステル、(メタ)アクリル酸tert-ブチルエステルのようなアルキルアミノアルキル基含有アクリル系単量体；(メタ)アクリル酸メトキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸エトキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸ブトキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸テトラヒドロフルフリルエステル、(メタ)アクリル酸メトキシエチレングリコールエステル、(メタ)アクリル酸メトキシジエチレングリコールエステル、(メタ)アクリル酸メトキシポリエチレングリコールエステル、(メタ)アクリル酸メトキシポリプロピレングリコールエステルのようなアルコキシ基(又は側鎖にエーテル結合)含有単量体；

(メタ) アクリル酸グルコシルオキシエチル、(メタ) アクリル酸ガラクトシルオキシエチル、(メタ) アクリル酸マンノシルオキシエチル、(メタ) アクリル酸トレハロシルオキシエチルのような糖鎖含有単量体；N-(メタ) アクリロイルアミノ酸のようなビニル系単量体；アクリル酸のウレタン、尿素、イソシアネートエステルのようなアクリル系単量体；及び(メタ) アクリロニトリル、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、ビニルクロライド、ビニルピロリドン、ビニルピリジン、ビニルピラジン、ビニルピペラジン、ビニルピペリドン、ビニルピリミジン、ビニルピロール、ビニルイミダゾール、ビニルカプロラクタム、ビニルオキサゾール、ビニルチアゾール、ビニルモルホリン、スチレン、 α -メチルスチレン、ビス(N, N-ジメチルアミノエチル) マレエートなどのビニル系単量体等が挙げられ、これらの単量体は粘着剤組成物中に2~60重量%、好ましくは5~50重量%の範囲で配合し、重合することが出来る。これらの範囲外では十分な粘着力や凝集力が得られない場合があるので、好ましくない。

【0008】

また、本発明のアクリル系粘着剤は含有する薬物を出来る限り分解させないために、用いる薬物種によって種々選択される必要があるが、一般的に反応性が高いとされるカルボキシル基、アミノ基、及び酸アミド基などの反応性部位を有する単量体を用いるときはその配合量を減少させたり、該部位をマスキングすることによって反応性を低下させることが出来る。

【0009】

本発明において用いられる液体成分としては、脂肪酸、脂肪酸エステル、及び多価アルコール等があげられる。

【0010】

該脂肪酸としては、リノレン酸、リノール酸、オレイン酸、及びカプリン酸などが挙げられる。これら脂肪酸の配合量としては、粘着剤層中に2.5~50重量%含有させるのが望ましい。2.5重量%より少ないと薬物の経皮吸収性が劣るようになる。また、50重量%以上では粘着剤層の凝集力が劣るようになり製剤の剥離後に粘着剤層が皮膚に残るようになる。

【0011】

該脂肪酸エステルとしては、イソプロピルミリステート、イソプロピルパルミテート、イソオクチルパルミテート、オレイン酸エチル、セバシン酸ジエチル、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ソルビタントリオレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミテート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、及びポリオキシエチレンソルビタントリオレエートなどが挙げられる。このような高級脂肪酸エステルの含有量は、粘着剤層中に2.5～50重量%含有させるのが望ましい。2.5重量%より少ないと薬物の経皮吸収性を向上させることが困難であり、50重量%以上では粘着剤層の自己凝集能力が劣るようになり、製剤の剥離後に粘着剤層が皮膚に残るようになる。

【0012】

該多価アルコールとしては、グリセリン、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジグリセリン、ジプロピレングリコール、1,2,6-ヘキサントリオール、ソルビトールポリエチレングリコール、及びペンタエリトリットなどが挙げられる。また、これら多価アルコールの添加は、凝集力改善剤として添加される脂肪酸金属塩の効果をより高める目的がある。多価アルコールの含有量は、粘着剤層中に7.5～50重量%含有させるのが望ましい。7.5重量%より少ないと薬物の経皮吸収性が劣るようになる。また、50重量%以上では粘着剤層の凝集力が劣るようになり製剤の剥離後に粘着剤層が皮膚に残るようになる。

【0013】

本発明に用いる脂肪酸金属塩は粘着剤の凝集力を高めることを目的としており、具体的にはカプリル酸ナトリウム、ラウリン酸ナトリウム、ミリスチン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、及びステアリン酸アルミニウムなどが挙げられる。また、該脂肪酸金属塩は、前述の多価アルコールと併用することで凝集力の一層の向上が図られる。該脂肪酸金属塩の配合量としては、粘着剤中に0.1～3重量%含有させるのが望ましい。0.1重量%以下では、十分な凝集力が得られない。ま

た、3重量%以上では、過度のゲル化が起こり扱いが困難となる。また、該脂肪酸金属塩は薬物の経皮吸収性には影響を及ぼさない。

【0014】

本発明で使用する薬理活性物質として、非ステロイド系消炎鎮痛剤、抗高血圧剤、局所麻酔剤、抗生物質、カルシウム拮抗剤、強心剤、抗てんかん剤、降圧利尿剤、抗真菌剤、抗アレルギー・抗ヒスタミン剤、抗悪性腫瘍剤、抗精神病剤、抗めまい剤、睡眠調節剤、冠血管拡張剤、ホルモン剤、血圧降下剤、喘息・鼻炎治療剤、血糖降下剤、抗潰瘍剤等が挙げられる。

【0015】

各薬物の代表例を以下に示す。

- 1)非ステロイド系消炎鎮痛剤の例として、アセチルサリチル酸、サリチル酸メチル、インドメタシン、ジクロフェナック、イブプロフェン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、メフェナム酸、フェニルブタゾン、アミノピリン、ピロキシカム、及びフェルピナックなど
- 2)抗高血圧剤の例として、ピンドロール、アテノロール、プロパノロール、ナドロール、アジマリン、塩酸アルブレノロール、酒石酸メトプロロール、硫酸キニジン、マレイン酸チモール、及びジソピラミドなど
- 3)局所麻酔剤の例として、テトラカイン、プロカイン、ベンゾカイン、及びリドカインなど
- 4)抗生物質の例として、クロラムフェニコール、及びテトラサイクリンなど
- 5)カルシウム拮抗剤の例として、ニフェジピン、及びニカルジピンなど
- 6)強心剤の例として、塩酸ドパミン、及びジキタリスなど
- 7)抗てんかん剤の例として、バルプロ酸ナトリウム、及びフェニトインなど
- 8)降圧利尿剤の例として、デオフィリン、及びハイドロサイアザイドなど
- 9)抗真菌剤の例として、グリセオフルビン、及びアンテホテリシンBなど
- 10)抗アレルギー・ヒスタミン剤の例として、塩酸シクロヘプタジン、塩酸ジフェンヒドラミン、メキタジン、及びフェンベンザミンなど
- 11)抗悪性腫瘍剤の例として、5-フルオロウラシル、及びマイトマイシンCなど
- 12)抗精神病剤の例として、エチゾラム、塩酸マプロチリン、塩酸アミトリプチ

ン、塩酸ミアンセリン、及びジアゼパムなど

13)抗めまい剤の例としては、スコポラミンなど

14)睡眠調節剤の例として、アモバルビタール、及びフェノバルビタールなど

15)冠血管拡張剤の例として、ジピリダモール、ジルチアゼム、硝酸イソソルビド、ニフェジピン、ニトログリセリン、及び四硝酸ペンタエリスリトールなど

16)ホルモン剤の例として、エストラジオール、エストロゲン、テストステロン、プロゲステロン、及びプロスタグランジンなど

17)血圧降下剤の例として、塩酸クロニジン、塩酸プラゾシン、塩酸グアンファシン、塩酸ブナゾシン、塩酸アロチノール、塩酸ブニトロロール、硫酸ペンブトロール、酢酸グアナベンズ、及びマレイン酸エラナプリルなど

18)喘息・鼻炎治療剤の例として、塩酸アゼラスチン、クロモグリク酸、及びフマル酸ケトチフェンなど

19)血糖降下剤の例として、グリクラジド、及びグリベンクラミドなど

20)抗潰瘍剤の例として、臭化グリコピロニウム、ファモチジン、及びリンゴ酸クレボブリドなど

上記の薬物は粘着剤層中に0.05~40重量%の範囲で含有させるが、これらの薬物は治療の目的、作用などに応じて二種類以上併用することも出来る。

【0016】

本発明の支持体としては、通常薬物移行性の無いものが望ましい。具体的には、ポリエチレン系、ポリプロピレン系、ポリエステル系、ポリアミド系、ポリ塩化ビニル系、ポリウレタン系から成るプラスチックフィルムなどが挙げられる。さらには、皮膚刺激を抑えるという点で通気性かつ柔軟性が高いものが好ましい。例えば、不織布、編物、織物、多孔質フィルムなどが挙げられる。

【0017】

本発明の貼付製剤は、上記支持体と、薬物、液体成分、および脂肪酸金属塩を含有する粘着剤層から形成される。粘着剤層を形成する方法として、ホットメルト法、エマルジョン塗工法、溶剤塗工法などが使用される。その中でも特に溶剤塗工法が最適である。溶剤塗工法は、粘着剤と薬物、液体成分、脂肪酸金属塩さらには必要に応じてその他の添加剤を酢酸エチルなどの低沸点溶剤に溶解してド

ープを作成し、これを支持体表面または離型材上に塗布・乾燥するプロセスからなる。

【0018】

該ドープの作成溶媒としては、酢酸エチル、クロロホルム、塩化メチレン、シクロヘキサン、テトラヒドロフランなどが挙げられる。これらのなかでも、酢酸エチルは好ましく用いられる。更には、酢酸エチルとアルコールの混合溶媒が脂肪酸金属塩を添加した際のゲル化を防ぐ上でより好ましい。

【0019】

また、離型材としては表面にシリコーン、フッ素などの剥離剤をコーティングした金属箔、ポリエステル、ポリオレフィン、セルロースエステル、ポリアミド等のプラスチックフィルムが挙げられる。また、離型材は貼付剤の粘着剤表面を使用時まで保護するためにも使用される。

【0020】

該粘着剤層の厚みは特に制限されないが、5~1000 μm であることが好ましく、10~500 μm であることがより好ましい。

【0021】

【発明の効果】

本発明における最大の功績は、アクリル系粘着剤中に脂肪酸金属塩を含有させることにより、薬物の経皮吸収性を低下させることなく、凝集力を改善した貼付製剤を提供したことである。また、該アクリル系粘着剤中に液体成分として脂肪酸、脂肪酸エステル類、及び多価アルコールを同時に含有することにより、透湿性を有した状態においても薬物の高経皮吸収を満足した貼付製剤を提供したことである。

【0022】

【実施例】

以下の実施例により、本発明の詳細を説明する。実施例中に挙げられる凝集力確認試験、剥離試験、薬物の透過実験については以下の方法を用いた。

【0023】

(1) 凝集力確認試験

それぞれの組成の経皮吸収製剤を、手の甲に貼り剥離後糊残りが有るか無いか確認を行った。

○・・・糊残り無し。

×・・・糊残り有り。

【0024】

(2) 剥離試験

ベークライト板に幅12mmに切断した各サンプルを貼付し、荷重300 gをかけ密着させた後180度方向に300 mm/minの速度で剥離し、その際の剥離力を測定した。

【0025】

(3) 経皮吸収性試験

垂直型拡散セル上部に、皮膚外用剤組成物(0.4×0.4cm²)を貼ったYMP (Yucatan Micro Pig:メス 20 kg)の背部皮膚を装着し、セル下部にリン酸緩衝溶液(pH7.4,)を10 ml入れ、24時間攪拌した。攪拌後、セル下部からリン酸緩衝溶液をサンプリングし、セル下部に移行した薬物の濃度を液体クロマトグラフィーにより定量した。

本実施例に使用したグリセリン(GC)、1,2,6-ヘキサントリオール、イソプロピルミリステート(IPM)、イソオクチルパルミテート(IOP)、オレイン酸(OA)、カプリル酸ナトリウム(CpNa)、ラウリル酸ナトリウム(RuNa)、ステアリン酸マグネシウム(StMg)、ステアリン酸亜鉛(StZn)、ステアリン酸アルミニウム(StAl)、エチルアセトアセテートアルミニウムジイソプロピレート(Al)、及びソルビタンモノラウレート(SPAN20)はすべてKanto Chemical社、ケトプロフェンは、Sigma Chemical社から購入した。

透過実験に使用したブタ皮は、Charles River社から購入した。

支持基材としては、ポリエチレンテレフタレートからなる織布を使用した。

実施例1～8では、液体成分の添加量と種類を変えて脂肪酸金属塩の凝集力改善効果について検討を行った。

【0026】

[実施例1]

乾燥後の粘着剤組成が、アクリル系粘着剤(メタクリル酸メチル7wt%, 2-エチルヘキシルアクリレート90wt%, アクリル酸3wt%の3成分を共重合して得られたアクリル系粘着剤:酢酸エチルに溶解した21.6%ドープ状のものを使用した。)50wt%(9.3g)に、グリセリン50wt%(2.0g)を添加し、さらに酢酸エチル・エタノール混合溶液45 ml(酢酸エチル:エタノール=2:1(v/v))を加えホモジナイザーで攪拌したあと、シリコン処理したPETフィルム上に、乾燥後厚さ50ミクロンになるようにドクターナイフを用いて成形した。成形された粘着剤は60℃で30分間乾燥し、厚さ50ミクロンの粘着コーティングを生成した。生成した粘着剤は、PETフィルムに貼り凝集力、剥離力試験に使用した。

【0027】

[実施例2]

乾燥後の粘着剤組成が、アクリル系粘着剤49.95wt%, グリセリン50wt%, ステアリン酸マグネシウム0.05wt%から成る粘着剤を使用した以外実施例1と同様。

【0028】

[実施例3]

乾燥後の粘着剤組成が、アクリル系粘着剤49wt%, グリセリン50wt%, ステアリン酸マグネシウム1wt%から成る粘着剤を使用した以外実施例1と同様。

【0029】

[実施例4]

乾燥後の粘着剤組成が、アクリル系粘着剤45wt%, グリセリン50wt%, ステアリン酸マグネシウム5wt%から成る粘着剤を使用した以外実施例1と同様。

【0030】

[実施例5]

グリセリンに代わり、1,2,6-ヘキサントリオールを使用した以外実施例3と同様。

【0031】

[実施例6]

グリセリンに代わり、イソプロピルミリステートを使用した以外実施例3と同様。

【0032】

〔実施例7〕

イソプロピルミリステートに代わり、イソオクチルパルミテートを使用した以外実施例6と同様。

【0033】

〔実施例8〕

グリセリンに代わり、オレイン酸を使用した以外実施例3と同様。

【0034】

【表1】

アクリル系粘着剤の凝集力・剥離力試験結果

| 実施例 | 粘着剤組成 | | | 凝集力 | 剥離力(gf) |
|------|------------------------|-----------------------------|---------------|------|--------------------|
| | アクリル系 ポリマー (wt%) | 液体成分 (wt%) | 脂肪酸塩 (wt%) | | |
| 実施例1 | 50 | GC 50 | — | × | — |
| " 2 | 49.95 | GC 50 | StMg 0.05 | × | — |
| " 3 | 49 | GC 50 | StMg 1 | ○ | 2.22×10^2 |
| " 4 | 45 | GC 50 | StMg 5 | 塗工不可 | — |
| " 5 | 49 | 1,2,6- Hexanetriol 50 | StMg 1 | ○ | 2.38×10^2 |
| " 6 | 49 | IPM 50 | StMg 1 | ○ | 2.35×10^2 |
| " 7 | 49 | IOP 50 | StMg 1 | ○ | 2.74×10^2 |
| " 8 | 49 | OA 50 | StMg 1 | ○ | 2.50×10^2 |

【0035】

実施例9～14は、薬理活性物質としてケトプロフェンを含有した粘着剤を使用して、6種類の脂肪酸金属塩の凝集力改善効果について検討を行った。また、実施例15～18では液体成分をグリセリンからイソプロピルミリステート、イソオクチルパルミテートに変更して同様の実験を行った。さらに、比較例として脂肪酸金属塩の無い系と金属キレート化合物としてエチルアセトアセテートアルミニウムジイソプロピレートを使用した系で検討を行った。

【0036】

〔実施例9〕

乾燥後の粘着剤組成が、アクリル系粘着剤43wt%、グリセリン50wt%、ステアリ

ン酸マグネシウム1wt%, ケトプロフェン6wt% から成る粘着剤を使用した以外実施例 1 と同様。

【0037】

[実施例 10]

ステアリン酸マグネシウムに代わりカプリル酸ナトリウムを使用した以外実施例 9 と同様。

【0038】

[実施例 11]

ステアリン酸マグネシウムに代わりラウリル酸ナトリウムを使用した以外実施例 9 と同様。

【0039】

[実施例 12]

ステアリン酸マグネシウムに代わりステアリン酸ナトリウムを使用した以外実施例 9 と同様。

【0040】

[実施例 13]

ステアリン酸マグネシウムに代わりステアリン酸亜鉛を使用した以外実施例 9 と同様。

【0041】

[実施例 14]

ステアリン酸マグネシウムに代わりステアリン酸アルミニウムを使用した以外実施例 9 と同様。

【0042】

[実施例 15]

グリセリンに代わりイソプロピルミリステートを使用した以外実施例 9 と同様。

【0043】

[実施例 16]

グリセリンに代わりソルビタンモノラウレートを使用した以外実施例 9 と同様。

【0044】

〔実施例 17〕

グリセリンの添加量を40wt%に変更し、さらにソルビタンモノラウレート (SPA N20)10wt%,を使用した以外実施例 9 と同様。

【0045】

〔実施例 18〕

実施例 17 のグリセリンの添加量を20wt%に変更し、さらにイソプロピルミリスレート20wt%を使用した以外実施例 17 と同様。

【0046】

〔比較例 1〕

ステアリン酸マグネシウムを除いた以外実施例 9 と同様。

【0047】

〔比較例 2〕

ステアリン酸マグネシウムに代わりエチルアセトアセテートアルミニウムジイソプロピレート以外実施例 9 と同様。

【0048】

【表2】

アクリル系粘着剤の凝集力・剥離力試験結果

| 実施例 | 粘着剤組成 | | | | 凝集力 | 剥離力 (gf) |
|-------|------------------------|------------------------------|---------------|----------|-----|--------------------|
| | アクリル系 ポリマー (wt%) | 液体成分 (wt%) | 脂肪酸塩 (wt%) | 薬物 (wt%) | | |
| 実施例 9 | 43 | GC 50 | StMg 1 | KP 6 | ○ | 2.42×10^2 |
| " 10 | 43 | GC 50 | CpNa 1 | " | ○ | 2.37×10^2 |
| " 11 | 43 | GC 50 | RuNa 1 | " | ○ | 2.22×10^2 |
| " 12 | 43 | GC 50 | StNa 1 | " | ○ | 2.51×10^2 |
| " 13 | 43 | GC 50 | StZn 1 | " | ○ | 2.87×10^2 |
| " 14 | 43 | GC 50 | StAl 1 | " | ○ | 2.61×10^2 |
| " 15 | 43 | IPM 50 | StMg 1 | " | ○ | 2.14×10^2 |
| " 16 | 43 | SPAN20 50 | StMg 1 | " | ○ | 2.43×10^2 |
| " 17 | 43 | SPAN20 10 GC 40 | StMg 1 | " | ○ | 2.73×10^2 |
| " 18 | 43 | SPAN20 10 IPM 20 GC 20 | StMg 1 | " | ○ | 2.69×10^2 |
| 比較例 1 | 44 | GC 50 | — | " | × | — |
| " 2 | 43 | GC 50 | Al 1 | " | × | — |

【0049】

実施例 19, 比較例 3 では、脂肪酸金属塩の薬物皮膚透過性に対する影響について検討を行った。

【0050】

【実施例 19】

乾燥後の粘着剤組成が、アクリル系粘着剤(メタクリル酸メチル7wt%, 2-エチルヘキシルアクリレート90wt%, アクリル酸3wt%の3成分を共重合して得られたアクリル系粘着剤:酢酸エチルに溶解した21.6%ドープ状のものを使用した。)83wt%(15.3g)に、ソルビタンモノラウレート2.5wt%(0.1g)、グリセリン7.5wt%(0.3g)、ケトプロフェン6wt%(0.24g)、ステアリン酸マグネシウム1wt%(0.04g)を添加し、さらに酢酸エチル・エタノール混合溶液45 ml(酢酸エチル:エタノール=2:1(v/v))を加えホモジナイザーで攪拌したあと、シリコン処理したPETフィルム上に、乾燥後厚さ50ミクロンになるようにドクターナイフを用いて成形した

。成形された粘着剤は60℃で30分間乾燥し、厚さ50ミクロンの粘着コーティングを生成した。生成した粘着剤は、通気性のあるポリエチレンテレフタレートからなる織布上に貼り、透過実験に使用した。透過実験は上記通りである。

【0051】

〔比較例3〕

ステアリン酸マグネシウムを除いた以外、実施例19と同様。

【0052】

〔比較例4〕

ステアリン酸マグネシウムに代わり、エチルアセトアセテートアルミニウムジイソプロピレートを使用した以外実施例19と同様。

【0053】

【表3】

ケトプロフェン透過実験

| 実施例 比較例 | 粘着剤組成 | | | | 凝集力 | ケトプロフェン透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot 24\text{hr}$) |
|------------|-----------------|----------------------------|------------|----------|-----|---|
| | アクリル系ポリマー (wt%) | 液体成分 (wt%) | 脂肪酸塩 (wt%) | 薬物 (wt%) | | |
| 実施例 19 | 83 | SPAN20 2.5wt% GC 7.5wt% | StMg 1 | KP 6 | ○ | 60 |
| 比較例 3 | 84 | SPAN20 2.5wt% GC 7.5wt% | — | " | × | 57 |
| " 4 | 83 | SPAN20 2.5wt% GC 7.5wt% | Al 1 | " | × | 21 |

【0054】

以上の結果より、脂肪酸金属塩は薬物の皮膚透過性を低下させずに凝集力を改善する効果があることが明らかとなった。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 薬物の経皮吸収性を低下させることなく凝集力の高い医療用粘着剤及びこれを用いた貼付製剤を提供する。

【解決手段】 アクリル系粘着剤50～90重量%、液体成分2.5～50重量%、及び脂肪酸金属塩0.1～3重量%からなる粘着剤。

【選択図】 なし

特平10-291971

【書類名】

職権訂正データ

【訂正書類】

特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】

000003001

【住所又は居所】

大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号

【氏名又は名称】

帝人株式会社

【代理人】

申請人

【識別番号】

100077263

【住所又は居所】

東京都千代田区内幸町2-1-1 飯野ビル 帝人
株式会社内

【氏名又は名称】

前田 純博

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000003001]

| | |
|----------|---------------------|
| 1. 変更年月日 | 1990年 8月28日 |
| [変更理由] | 新規登録 |
| 住 所 | 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号 |
| 氏 名 | 帝人株式会社 |

THIS PAGE BLANK (USPTO)